

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Т. Гембицкая, доктор медицинских наук, профессор,

А. Черменский, кандидат медицинских наук

НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

E-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru

В статье приведены данные о современных перспективных направлениях в терапии легких при муковисцидозе (дорназа альфа, ингаляционные антибиотики, активаторы хлорных каналов).

Ключевые слова: муковисцидоз, дорназа альфа, ингаляционные антибиотики, активаторы хлорных каналов.

Муковисцидоз (МВ) — наиболее частая наследственная моногенная полиорганная патология, характеризующаяся выраженной генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом. Заболевание обусловлено мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР), передающейся по аутосомно-рецессивному типу, характеризуется системным поражением экзокринных желез жизненно важных органов. МВТР функционирует как хлорный канал, регулирует работу других хлорных и натриевых каналов, участвует в проведении воды и выполняет ряд других важных функций. В настоящее время описано около 2000 мутаций и 200 полиморфизмов гена, их частота и спектр варьируют в разных популяциях. В России благодаря внедрению в 2006 г. программы обязательного скрининга новорожденных на МВ улучшилась его ранняя диагностика. Так, по данным скрининга, частота МВ в нашей стране варьирует среди живых новорожденных от 1:8507 до 1:12972 [3].

МВ привлекает внимание врачей различных специальностей и организаторов здравоохранения, что связано с достижениями в лечении заболевания и увеличением продолжительности жизни больных. Совсем недавно проблема МВ касалась исключительно педиатров. Согласно мнению J. Dodge, средняя ожидаемая продолжительность жизни больных МВ, родившихся в 2000 г., превысит 50 лет [7]. Медиана продолжительности жизни больных МВ в России сравнима с таковой в европейских странах и возрастает год от года, составляя по Санкт-Петербургу 24,5 года.

Клиническая картина МВ весьма разнообразна и может быть представлена рядом симптомов и синдромов в зависимости от генотипа МВ и других генетических факторов, помимо гена МВТР. Наиболее значимы поражения бронхолегочной системы, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы.

Целью лечения больных МВ является своевременная и адекватная коррекция нарушений функций жизненно важных органов — прежде всего дыхательной и пищеварительной систем. Терапию назначают как можно раньше, сразу после постановки клинического диагноза, а у новорожденных — на основании неонатального скрининга, еще до

клинических проявлений. Алгоритм ведения больных МВ включает активное диспансерное наблюдение, лекарственное обеспечение и лечебно-реабилитационные мероприятия с внедрением современных технологий. При правильной организации лечебного процесса ведение многих амбулаторных больных МВ можно осуществлять амбулаторно, без нарушения их обычного образа жизни.

Терапия поражений легких при МВ, согласно современным представлениям, включает применение муколитиков и бронхолитиков с обязательной кинезитерапией, антибиотиков, а также стероидных и нестероидных противовоспалительных средств, макролидов и т.д.

С учетом сложного, многоступенчатого механизма бронхообструктивного синдрома при МВ основной акцент необходимо сделать на максимальной эффективной очистке бронхиального дерева от вязкой мокроты, блокирующей бронхи и предрасполагающей к их инфекционному поражению. Для этого используют комплекс мероприятий: ингаляции муколитиков — дорназы альфа (Пульмозим), N-ацетилцистеина (флуимуцил, АЦЦ), амброксола и специальные физиотерапевтические приемы. Среди муколитических средств общепризнанным лидером является дорназа альфа, оказывающая мощное муколитическое и противовоспалительное действие.

С 1993 г. дорназа альфа, разработанная специально для больных МВ, успешно используется во многих странах мира. С 1992 г. проведен ряд клинических исследований, касающихся применения этого лекарственного средства у взрослых и детей. Результаты испытаний показали высокую эффективность и безопасность препарата, и он был рекомендован для длительного лечения больных МВ. Исследования II фазы по установлению оптимальной дозы дорназы альфа [13, 14] (плацебоконтролируемые двойные слепые) у пациентов взрослого и детского возраста позволили констатировать увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) на 13,5% у пациентов основной группы по сравнению с плацебо при дозе 2,5 мг дважды в день уже через 10 дней после начала терапии. Многочисленные рандомизированные двойные слепые исследования в 1994–2001 гг. длительностью от 24 нед до 2 лет, охватившие более 1500 больных МВ, убедительно доказали эффективность и безопасность применения препарата у больных МВ. В ходе постмаркетингового исследования [12] сообщалось о результатах лечения пациентов, получавших дорназу альфа и не получавших ее. Изучали влияние препарата на ОФВ₁ (2023 пациента) и количество обострений в год (4299 пациентов). Ингаляции препарата обеспечивали достоверный прирост ОФВ₁ на 2,5% от должного, сохранявшийся на протяжении 2 лет, и уменьшение на 25% числа обострений. Наиболее выраженным эффектом был у пациентов молодого возраста, что согласуется с общепринятой концепцией, согласно которой раннее начало терапии МВ предупреждает необратимые повреждения легких хроническим воспалительным процессом. В 2001–2005 гг. аналогичные исследования со схожими результатами проведены в центрах МВ в Москве и Санкт-Петербурге [1].

Ежедневное пожизненное применение дорназы альфа признано «золотым стандартом» муколитической терапии у больных МВ и позволяет улучшить у них функцию внешнего дыхания (снизить уровень ее ежегодного падения), уменьшить частоту обострений за счет выраженного повышения мукоцилиарного клиренса и тем самым продлить жизнь больных. При тяжелом МВ мы увеличиваем дозу дорназы альфа до 2 ингаляций в день, за истекшие годы каких-либо значимых побочных действий не наблюдалось [2].

Эффекты, возникающие при терапии дорназой альфа, нельзя объяснить только муколитическим действием. В ходе исследований показано ее влияние на течение воспалительных процессов в легких больных МВ (уменьшение нейтрофильного воспаления — снижение количества нейтрофилов, концентрации нейтрофильной эластазы и интерлейкина (ИЛ) 8 в мокроте больных МВ) и на формирование биофильма мукоидной синегнойной палочки.

В борьбе с инфекцией дыхательных путей у больных МВ основное внимание уделяется антибактериальным препаратам, направленным на причинно значимую микрофлору бронхиального секрета. До настоящего времени причиной более 90% летальных исходов при МВ является хроническая инфекция дыхательных путей, приводящая к неуклонному ухудшению функции легких. Среди этиологически значимых факторов у больных МВ доминируют *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, добавляющие 2% к ежегодному снижению функции легких. Лечение синегнойной инфекции — крайне сложная задача. Изначально дыхательные пути колонизирует немуюкоидная *Ps. aeruginosa*, сохраняющая чувствительность к большинству антибиотиков. Однако со временем колонии синегнойной палочки покрываются алгинатной пленкой. Образующаяся на поверхности бронхиальной стенки биопленка колоний *Ps. aeruginosa* (при плотности бактерий $>10^8$ на 1 мл мокроты) обладает низкой проницаемостью для внешних факторов, что нивелирует действие антибиотиков и защитных сил макроорганизма и обуславливает необходимость создания максимально возможной концентрации антибиотика в месте инфекции. Это стало возможным после создания ингаляционных форм антибиотиков, первым из которых был колистин. В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе опубликованы результаты немногочисленных исследований, касающихся применения различных форм ингаляционного тобрамицина у больных МВ.

В исследовании американских коллег участвовали 520 больных МВ, которые получали специальную ингаляционную форму тобрамицина по 300 мг/5 мл или плацебо через небулайзер 2 раза в день в течение 3 циклов по 28 дней [6]. К концу курса лечения тобрамицином ОФВ₁ увеличился на 10% (в группе плацебо он снизился на 2%). Наибольшее увеличение ОФВ₁ (23%) отмечено у больных 13–17 лет. После 1-го курса снижение обсемененности мокроты синегнойной палочкой составило 2,2 log₁₀, после 2-го — 1,8 log₁₀. Больных основной группы на 26% реже госпитализировали, и они на 36% реже получали антибиотики.

Исследование, проведенное во Франции, подтвердило противовоспалительный эффект тобрамицина [5]. После 3 курсов ингаляционной терапии у подростков и молодых людей достоверно снизились не только количество синегнойной палочки в мокроте ($-0,59 \log_{10}$; $p=0,01$), но и уровень ИЛ8 (с 1087,5 до 667 нг/мл; $p=0,001$), ИЛ6 (с 2,35 до 1,95 пг/мл; $p=0,046$) и фактора некроза опухоли- α (с 26,25 до 22,35 пг/мл; $p=0,052$). Итальянскими учеными показана высокая проникающая способность тобрамицина: наименьшее депонирование в легких отмечено в прикорневых отделах, а наибольшее — в периферических [11]. Двойное слепое рандомизированное исследование, проведенное в США, показало, что концентрация тобрамицина в мокроте после ингаляции превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для синегнойной палочки у 95% в 25 раз! Максимальный уровень тобрамицина в сыворотке крови ($1,22 \pm 0,72$ мкг/мл) был значительно ниже ото- и нефротоксичного (>10 мкг/мл) [9].

Двойное слепое рандомизированное исследование ITALICA, проводившееся в том числе и в России, кроме выраженного прироста ОФВ₁, жизненной емкости легких (ЖЕЛ), а также снижения частоты обострений, показало высокую степень эрадикации синегнойной палочки в основной группе по сравнению с группой плацебо в конце 4-й и 20-й недель исследования: соответственно 30,8 и 14,3% ($p=0,011$); 33,3 и 16,5% ($p=0,024$) [6].

Под нашим наблюдением находились 11 больных МВ старше 16 лет, получавших ингаляционный тобрамицин: брамитоб ($n=7$) и тоби ($n=4$) (курсами: по 1 мес через месяц); в группе плацебо было 4 больных. Анализ ингаляционной терапии в течение 6 мес показал, что в основной группе вырос ОФВ₁ (с $54,5 \pm 13,2$ до $58,5 \pm 13,3$; $p=0,004$) и на 2 порядка уменьшился титр синегнойной палочки в мокроте ($p=0,03$); ЖЕЛ не изменилась. После следующих 2 курсов терапии ЖЕЛ выросла на 3,4%, ОФВ₁ — на 0,6%, титр синегнойной палочки не изменился. Значимых различий между группами брамитоба и тоби не выявлено. Пациенты основной группы в экстренных курсах антибиотиков не нуждались. Побочные эффекты не выявлены [5]. Таким образом, исследования подтвердили целесообразность и перспективность ингаляционной антибиотикотерапии при МВ. В последние годы разрабатываются специальные ингаляционные формы других антибиотиков, в том числе в форме сухого порошка для ингаляций (колиместат-ДПИ, тобрамицин-ДПИ, азтреонам, амикацин, ципрофлоксацин-ДПИ, левофлоксацин, цефтазидим).

В клинической картине МВ особо выделяется хронический пансинусит как одно из проявлений основного генного дефекта — выработки вязкой слизи, в том числе в верхних дыхательных путях. При МВ пансинусит носит упорный характер, что затрудняет лечение. Консервативная терапия синуситов, как правило, малоэффективна, чаще предлагаются хирургические методы лечения, которые в большинстве случаев дают временный эффект.

Для лечения детей с риносинуситами предложена методика введения лекарственного средства с помощью нового компрессорного ингалятора Пари ЛЦ синус с подачей аэрозоля одновременно в постоянном и пульсирующем режимах, что обеспечивает наилучшее попадание медикамента непосредственно в придаточные пазухи носа с помощью специальных насадок. Использование дорназы альфа с применением данной методики в Научном центре здоровья детей РАМН показало улучшение сагурации с $94,1 \pm 0,2$ до $97,2 \pm 0,3$ % ($p<0,05$), выраженную положительную динамику в виде сокращения полипозных разрастаний («возвращение» их в полость носовой пазухи), резкое уменьшение слизисто-гнояного отделяемого в просвете носовых ходов (вплоть до исчезновения) [4]. С помощью этой ингаляционной методики можно для лечения гнойных риносинуситов у больных МВ наряду с муколитическими препаратами вводить антибиотики.

В последние годы активно разрабатываются и внедряются генно-инженерные и фармакологические средства, направленные на коррекцию этиологических и патогенетических дефектов при муковисцидозе. Муковисцидоз стал одним из первых заболеваний, при котором применили генотерапию. В настоящее время разработки ведутся в нескольких мировых центрах, однако трактовка результатов должна быть очень корректной, поскольку есть данные о нежелательных воспалительных и иммунных ответах на введение вирусных векторов. В настоящее время акцент смещен в сторону разра-

ботки новых лекарственных препаратов, исправляющих дефектный белок МВТР.

Одним из биотехнологических средств, направленных на стимуляцию альтернативных хлорных каналов, которые в некоторой степени могут компенсировать дефицит МВТР в эпителии воздухопроводящих путей, является ингаляционная форма Moli1901 (duramycin) – полициклический пептид, полученный из *Streptomyces cinnamonum*. В опытах *in vitro* показано, что Moli1901 вызывает увеличение транспорта хлоридов и, соответственно, секрецию жидкости клетками назального эпителия как у здоровых, так и у пациентов с МВ. Проведена II фаза двойного слепого плацебоконтролируемого исследования (ингаляции Moli1901 в разных дозах, суммарно до 12,5 мг в течение 5 дней), доказавшая благоприятное влияние препарата как активатора хлорных каналов у больных МВ подростком и взрослых с легким течением болезни [10].

Таким образом, можно говорить о несомненных успехах в оказании помощи больным МВ. Современные схемы ведения МВ позволяют стабилизировать состояние больных, значительно увеличивают продолжительность жизни и улучшают ее качество. В перспективе планируется организация лечения этих пациентов с помощью стационарсберегающих технологий препаратами с минимальными системными эффектами.

Литература

1. Воронкова А.Ю., Шмарина Г.В., Дубовик Л.Г. и др. Дорназа альфа: клинические и лабораторные эффекты // Пульмонология. – 2006. Приложение: 25–28.
2. Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г., Ковалева Л.Ф. Современные направления и эффективность комплексного лечения бронхообструктивного синдрома у больных муковисцидозом // Врач. – 2008; 3: 38–42.
3. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Проблемы организации и совершенствования медицинской и социальной помощи больным муковисцидозом в России на современном этапе // Лечебное дело. – 2010; 2: 4–9.
4. Ушакова С.Г., Белавина П.И., Симонова О.И. Новая методика терапии хронического пансинусита у детей с муковисцидозом // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2010; 3: 68–69.
5. Черменский А.Г., Гембицкая Т.Е. Использование ингаляционного тобрамицина у больных муковисцидозом // Тер. архив. – 2010; 8: 76–79.
6. Bonnie W., Margaret S. Pepe et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis // New England J. Medicine. – 1999; 340 (1): 23–30.
7. Chuchalin A., Csiszer E., Gyurkovics K. et al. A Formulation of Aerosolized Tobramycin (Bramitob) in the treatment of Patients with Cystic Fibrosis and Pseudomonas aeruginosa Infection // Pediatr Drugs. – 2007; 9 (1): 21–31.
8. Dodge J., Lewis P., Stanton M. et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the United Kingdom, 1947 to 2003 // Eur. Respir. J. – 2006; 20: 4–51.
9. Geller D., Pittick W., Nardella P. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis // Chest – 2002; 122: 219–226.
10. Grasemann H., Stehling F., Brunar H. et al. Inhalation of Moli1901 in patients with cystic fibrosis // Chest. – 2007; 5: 1461–1466.
11. Grotta M., de Sá Camargo E., Ribeiro A. et al. Pulmonary deposition of inhaled tobramycin prior to and after respiratory therapy and use of inhaled albuterol in cystic fibrosis patients colonized with Pseudomonas aeruginosa // J. Bras. Pneumol. – 2009; 35 (1): 35–43.
12. Hudson M., McKenzie S., Harms U. et al. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis // Pediatr. Pulmonol. – 2003; 36: 427–432.
13. Ramsey B., Astley S., Aitken M. et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis // Am. Rev. Respir. Dis. – 1993; 148: 145–151.
14. Ranasinha C., Assoufi B., Shak S. et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized recombinant human Dnase I in adults with stable stage cystic fibrosis // Lancet. – 1993; 342: 199–202.

CURRENT TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF LUNG LESIONS IN CYSTIC FIBROSIS: PERSPECTIVES

Professor **M. Gembitskaya, MD**; **A. Chermensky**, Candidate of Medical Sciences
Research Institute of Pulmonology, Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University

The paper presents data on current promising areas in therapy (with dornase alpha, inhaled antibiotics, chloride channels activators) for lung in cystic fibrosis.

Key words: cystic fibrosis, dornase alpha, inhaled antibiotics, chloride channel activators.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ФИБРОЗИРУЮЩЕГО АЛЬВЕОЛИТА

Л. Новикова, кандидат медицинских наук,
М. Илькович, доктор медицинских наук, профессор,
А. Сперанская, кандидат медицинских наук,
И. Двораковская, доктор медицинских наук,
М. Каменева, кандидат медицинских наук
СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова
E-mail: NovikovaL06@mail.ru

Представлены основные диагностические критерии идиопатического фиброзирующего альвеолита (ИФА), позволяющие своевременно заподозрить и установить правильный диагноз. Проанализированы основные врачебные ошибки, предложены пути улучшения диагностики ИФА.

Ключевые слова: идиопатический фиброзирующий альвеолит, диагностика, дифференциальная диагностика.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (синонимы: идиопатический фиброз легких, криптогенный фиброзирующий альвеолит, болезнь Хаммена–Рича и др.) представляет собой своеобразный патологический процесс неясной природы в легких, характеризующийся нарастающей дыхательной недостаточностью вследствие развития преимущественно в интерстициальной ткани легких небактериального воспаления и прогрессирующего интерстициального фиброза [3].

Диагностика идиопатического фиброзирующего альвеолита (ИФА) остается крайне неудовлетворительной, диагностические ошибки составляют до 80%. Можно назвать несколько причин столь неблагоприятного состояния диагностики ИФА. Так, затрудняет диагностику отсутствие патогномичных признаков (клинических, рентгенологических, функциональных, лабораторных и даже морфологических). В ряде случаев ошибочная диагностика обусловлена отсутствием возможности применить современные диагностические методы (компьютерную томографию – КТ, видеоторакоскопическую биопсию легких и др.). Но основной причиной поздней диагностики является недостаточная осведомленность практических врачей об этом виде патологии и, соответственно, ошибочная интерпретация результатов обследования [2].

В международном консенсусе по ИФА [3] сформулированы основные диагностические критерии этого заболевания. Диагноз может быть установлен без применения хирургической биопсии при наличии 4 больших и 3 из 4 малых критериев (табл. 1).

Диагноз ИФА устанавливает клиницист на основе анализа результатов комплексного обследования, вклю-